Quantitative Untersuchung der Toxizitätsänderung des Morphins bei Kombination mit anderen Opiumalkaloiden

---

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt

der hohen medizinischen Fakultät

der

Albert Ludwigs-Universität

zu Freiburg i. Br.

ACAD. MED. BAT. BIBL.

von

Heinrich Caesar

aus Bremen

zur Zeit Medizinalpraktikant am Landkrankenhaus zu Detmold.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin

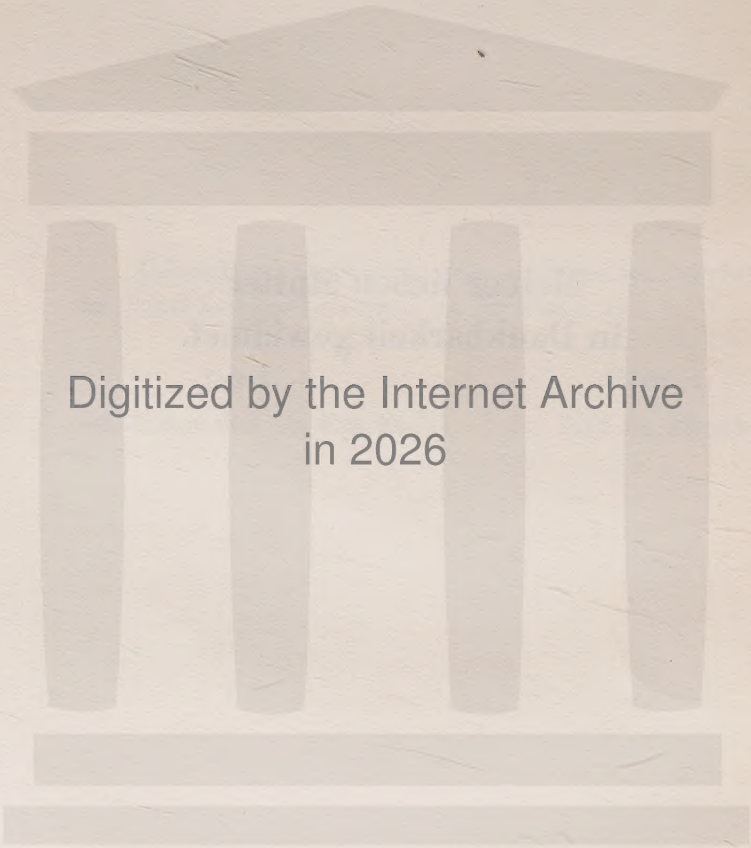
1912

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Albert Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

Dekan:	Referent:
Geh. Hofrat Prof. Dr. **Kraske.**	Prof. Dr. **Straub.**

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Meiner lieben Mutter
in Dankbarkeit gewidmet.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545318_0113

Von Straub[1]) ist gefunden worden, daß die Wirksamkeit des Morphins durch Narkotin gesteigert werden kann, und zwar, da das Narkotin so gut wie unwirkam ist, im Sinne einer Potenzierung. Die in praxi beobachteten Verschiedenheiten der Opiumwirkung von der Morphinwirkung werden dadurch verständlich. Die Straubschen Messungen sind zumeist nur an einem Mischungsverhältnisse, nämlich der Kombination gleicher Molekülmengen der beiden Alkaloide angestellt. Es war nötig, noch den Verlauf dieser Wirksamkeitsänderung über den ganzen Bereich der Möglichkeiten zu verfolgen. Ich habe auf Veranlassung von Prof. Straub diese erweiterten Messungen durchgeführt. Ebenso habe ich die Veränderung der Wirksamkeit einiger Systeme (Morphin + Narkotin) durch ein drittes Alkaloid (Papaverin), also ein System dreier Opiumalkaloide studiert.

Die Versuche wurden ausschließlich an weißen Mäusen angestellt, deren Empfindlichkeit für Morphin und Morphinkombinationen im Vergleich mit anderen Tieren eine recht konstante ist. Die zu prüfenden Dosen sind als Äquivalente eines Gramm-Körpergewichts der Maus gerechnet, und nicht mehr als tödliche Mengen der Maus schlechtweg, wie in den Untersuchungen von Straub und O. Herrmann[2]). Als einwandfrei sah ich diejenigen Versuche an, in denen die Tiere spätestens 36 Stunden nach der Injektion starben. Um Komplikationen durch Abkühlen zu vermeiden, waren die vergifteten Tiere während des Versuches in kleinen Holzkäfigen

---

[1]) W. Straub, Biochemische Zeitschrift **41**, 419, 1912.

[2]) O. Herrmann, Biochemische Zeitschrift **39**, 216, 1912.

in Watte verpackt. Die Tiere wogen zwischen 10 und 25 g, durchschnittlich aber 20 g. Eine Orientierungsreihe habe ich angestellt, um zu ermitteln, ob bei den Mäusen wie beim Menschen das jugendliche Alter besonders morphinempfindlich ist. Es stellte sich heraus, daß die Empfindlichkeit mindestens in dem oben gegebenen Bereich von 10 bis 25 g als völlig konstant angesehen werden kann. Für Kaninchen ist ähnliches von E. Döbeli[1]) festgestellt worden.

Auf exakte Applikation der Giftlösungen mußte wegen des relativ großen Volumens dieser besonders geachtet werden, deshalb wurde die Einstichöffnung an der Rückenhaut stets mit einer kleinen serre fine verschlossen, die erst nach vollendeter Resorption abgenommen wurde. Versuche, in denen die Injektion nicht völlig quantitativ verlief, wurden verworfen.

1. Toxizität des Morphins.

Die Morphinlösung war stets eine 2,5%ige. Die Einzelheiten sind aus der Tabelle zu entnehmen.

Tabelle I.

Morphintoxizität (nach sinkenden Dosen).

Nummer	Gewicht der Maus g	Morphin pro Gramm Maus mg	Tod in Stunden
1	11,65	1,3	0,75
2	19,75	1,1	0,5
3	16,9	0,6	1,75
4	18,5	0,6	1—12[2])
5	17,3	0,5	4—18
6	22,4	0,5	2
7	16,0	0,47	überlebt
8	21,0	0,47	2
9	17,8	0,40	überlebt
10	22,6	0,40	8—23
11	15,0	0,33	überlebt
12	18,0	0,35	8—18
13	20,1	0,30	überlebt
14	20,6	0,30	„

[1]) E. Döbeli, Monatshefte f. Kinderheilk. 9, 1910.

[2]) Soll heißen: wurde 1 Stunde lang beobachtet und nach 12 Stunden tot vorgefunden.

Als Mittelwert ergab sich rund

0,40 mg Morphin pro Gramm Maus

als tödliche Dosis.

Es wurde in dieser Reihe auf die Bedeutung des Alters (Gewichts) geachtet. Ich habe gefunden, daß sehr junge und sehr alte Tiere zuweilen aus der Reihe fallen, das optimale Gewicht liegt etwa zwischen 16 und 19 g.

Der gefundene Wert von 0,4 mg pro Gramm Maus stimmt — wohl zufällig — mit dem des Kaninchens überein, denn Wertheimer-Raffalovich[1]) fand für letzteres 0,4 g pro Kilogramm Körpergewicht.

2. Morphin + Narkotin.

Nunmehr wurde die Abänderung dieses Wertes bei Beimengung steigender Mengen von Narkotin bestimmt. Das Narkotin selbst kann, vgl. die Arbeit von Straub[2]), zum mindesten für die von mir verwendeten Mengen mit einer Eigentoxizität = Null in Rechnung gesetzt werden. Die Erscheinungen der Vergiftungen mit den Morphin-Narkotingemischen waren auch in meinen Versuchen der Qualität nach reine Morphinwirkungen.

Auf die tabellarische ausführliche Mitteilung aller sehr zahlreichen Messungen glaube ich verzichten zu können. Ihre Zuverlässigkeit ist etwa derselben Größenordnung wie die der Messungen am reinen Morphin. Die mitzuteilenden Toxizitätswerte sind Mittelwerte von jeweils sehr vielen Einzelbestimmungen. Bemerkenswert ist, daß die tödlichen Mengen aller Morphin-Narkotinkombinationen sehr viel rascher wirkten als die Grenzdosen des reinen Morphins. Vergiftungen, die nicht in 1 bis 2 Stunden zum Tode führten, wurden stets überstanden, während beim reinen Morphin — vgl. die Tabelle — die Erscheinungen sich viel länger hinzogen. Die Werte der Kombinationen sind also jedenfalls schärfer. Die gewiß interessante genauere Verfolgung der Wirksamkeit nach der Zeit lag nicht in meinem Plane.

Die folgende Tabelle und das Diagramm gibt das Resultat meiner gesamten Messungen an Morphin-Narkotinkombinationen.

---

[1]) R. Wertheimer-Raffalovich, Deutsch. med. Wochenschr. **1910.**

[2]) l. c.

Tabelle II.

Toxizität von Morphin-Narkotinkombinationen mit steigendem Narkotingehalt.

Nummer	Lösungen	Toxizität in Milligramm Morphin pro Gramm Maus
0	2% Morphin + 0% Narkotin	0,40
1	2 „ „ + 0,2% „	0,38
2	2 „ „ + 0,4 „ „	0,31
4	2 „ „ + 0,6 „ „	0,33
5	2 „ „ + 1,0 „ „	0,40
6	2 „ „ + 1,6 „ „	0,32
7	2 „ „ + 2,0 „ „	0,23
8	2 „ „ + 2,4 „ „	0,27
9	2 „ „ + 3,0 „ „	0,32
10	2 „ „ + 4,0 „ „	0,35

Das Resultat dieser Messungen ist außerordentlich auffallend. Es ergab sich, daß mit wachsenden Beimengungen von Narkotin die Toxizität des Morphins nach einer Kurve mit 3 Wendepunkten beeinflußt wird. (Fig. 1.)

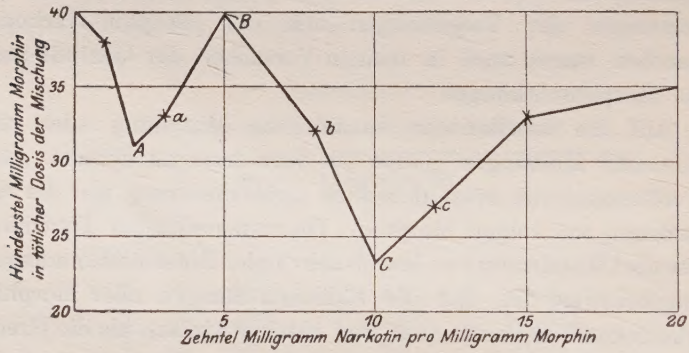


Fig. 1.

Nach der Wirksamkeitszunahme des Morphins betrachtet, liegt

das erste Optimum bei 1 Morphin + 0,2 Narkotin,

„ zweite „ „ 1 „ + 1 „

Dieses zweite ist das größere und repräsentiert eine Steigerung auf etwa die doppelte Wirksamkeit; zwischen beiden liegt ein Pessimum bei 1 Morphin + 0,5 Narkotin, bei dem die Mischung wirkt, als ob überhaupt kein Narkotin vorhanden wäre. Nach dem zweiten Optimum — dem Maximum — nimmt die Wirksamkeit abermals ab, ohne jedoch an Grad der Einbuße das

Pessimum wiederum zu erreichen, wenigstens nicht bis zu Kombinationen 1 Morphin + 2 Narkotin. Die weiteren Punkte der Kurve sind aus technischen Gründen nicht mehr zu messen.

Wegen der großen prinzipiellen Wichtigkeit des Resultates habe ich in gesonderten Versuchen die Lage der Punkte *A*, *B* und *C* (cf. Fig.) wiederholt kontrolliert, ohne daß sich dabei prinzipielle Änderungen ergeben hätten. Besonders achtete ich darauf, ob etwa das Pessimum (Punkt *B*) noch unter die Werte der reinen Morphintoxizität sinken könnte; ich konnte es nicht finden.[1]) Da aber zwischen den Punkten *a* und *b* noch ein unbekannter Meßbereich liegt, will ich eine Abnahme unter *B* nicht als unmöglich hinstellen.

Das Maximum *C* muß jedenfalls in der nächsten Nähe des Mischungsverhältnisses 1:1 liegen. Ob ein noch tieferes Maximum etwa zwischen *b* und *C* oder *C* und *c* liegt, muß offen bleiben. Absolut genommen ist das von mir gefundene Maximum niedrig, denn Straub[2]) fand eine etwa 6fache Wirksamkeitssteigerung der gleichen Mischung und O. Herrmann[3]), an der biologischen Methode gemessen, eine zwischen der 5 bis 10fachen Steigerung gelegene Zunahme.

Über das eigentliche Wesen der Wirkungspotenzierung des Morphins durch Narkotin erfahren wir aus meinen Messungen nichts, aber das dürfte doch aus dem eigenartigen Kurvenverlauf hervorgehen, daß zur Erzielung des Effektes mindestens zwei verschiedene Elementarvorgänge nötig sind, die nach verschiedenen Gesetzen verlaufend sich summieren oder schwächen können.

3. Morphin und Papaverin.

Die Frage nach der Wirksamkeitssteigerung einer Substanz durch eine andere ist klar und eindeutig experimentell zu lösen, wenn die andere praktisch unwirksam ist; das ist beim Narkotin der Fall. Sie wird aber kompliziert, wenn die andere Substanz eine Eigentoxizität besitzt, die der der Grundsubstanz

---

[1]) Wie mir Prof. Straub mitteilte, ist vor mir an einem ganz anderen Mäusestamm ein Pessimum gefunden worden, das zwar nicht genau gemessen wurde, aber jedenfalls nicht unter den Werten des reinen Morphins lag. (Unveröffentlichte Versuche von Dr. O. Herrmann.)

[2]) l. c.

[3]) l. c.

nahe kommt; undiskutierbar nach der Prinzipienseite muß sie werden, wenn die zweite Substanz einen anderen Angriffspunkt hat, denn dann ist mit unkontrollierbaren Störungen des Organismus zu rechnen. Wenn die eine Substanz z. B. das Atemzentrum und die andere das Herz halbtödlich schädigt, so kann mittelbar der ganze Organismus zugrunde gehen, ohne eine dazu ausreichende Primärschädigung.

Beim Papaverin ist nun leider beides der Fall. Seine Toxizität bestimmte ich an verschieden konzentrierten Lösungen zu 0,16 mg pro Gramm Maus. Sie ist also $2^1/_2$mal so groß, wie die des reinen Morphins. Der Angriffspunkt der Papaverinwirkung im Organismus muß sicher ein anderer sein wie der des Morphins, denn bei tödlichen Dosen sterben die Tiere unter Krämpfen, und bei Vergiftungen, die eben noch überstanden werden, zeigt sich keine Beeinflussung der Atmung, die nur entfernt der durch Morphin erzielbaren nahe käme.

Es wird also, wie auch die Kombinationen sich in ihrer Toxizität verhalten mögen, eine Wirksamkeitssteigerung im Sinne einer reinen Potenzierung nur mit großen Einschränkungen gefolgert werden dürfen, am ehesten noch dann, wenn die Papaverindosis vergleichsweise sehr klein ist.

Wegen der Besonderheit der hier waltenden Verhältnisse habe ich in der Berechnung der Toxizität der Gemische die Eigentoxizität der Komponenten mit berücksichtigen müssen, d. h. ich habe die in der gefundenen tödlichen Dosis eines untersuchten Systems enthaltenen absoluten Mengen der Komponenten als Bruchteile der tödlichen Dosis der reinen Substanz ausgedrückt. Beträgt die Summe der Brüche 1, so kann auf keinen Fall Potenzierung vorliegen, die nur anzunehmen ist, wenn die Summe wesentlich kleiner als 1 ist, und als Potenzierung der Morphinwirkung nur anzunehmen ist, wenn der Papaverinsummand auffallend klein ist (s. o.).

So wurde gefunden, daß bei einer Mischung von Morphin und Papaverin zu gleichen Teilen, und zwar einer Lösung, die $2\,^0/_0$ Morphin und $2\,^0/_0$ Papaverin enthielt, die tödliche Menge 0,12 mg Morphin und 0,12 mg Papaverin pro Gramm Maus enthielt, die tödlichen Mengen der beiden Alkaloide allein sind aber 0,4 bzw. 0,16 mg pro Gramm Maus, es wirkten also zusammen 12/40 letale Morphindosen (L_M) und 12/16 letale Papa-

verindosen (L_P) = 1,05 Gesamtletaldosen. Ich gebe die Resultate aller meiner Versuche tabellarisch.

Nr.	Mischungsverhältnis	$\Sigma(L_M + L_P)$	Wert
1	1 Morphin + 1 Papaverin	12/40 + 12/16	1,05
2	1 „ + 0,5 „	17/40 + 8/16	0,92
3	1 „ + 0,2 „	20/40 + 4/16	0,75

Das Resultat ist also, daß eine über die einfache Addition hinausgehende Wirksamkeitssteigerung beim Wert Nr. 3 vorhanden ist. Aus den oben gegebenen Gründen (besonders wegen der Verschiedenheiten der Angriffspunkte der beiden Alkaloide im Organismus) halte ich mich noch nicht für berechtigt, diese geringe Wirksamkeitssteigerung von 25% als eine echte Potenzierung anzusprechen. Hier müssen weitere Versuche aufklären. Keinesfalls ist das von mir gefundene Maximum — das aber natürlich noch nicht das absolute zu sein braucht — zu vergleichen mit dem bei der Kombination Morphin-Narkotin, wo ja eine Steigerung aufs vielfache vorhanden ist.

System Morphin + Narkotin + Papaverin.

In diesem System stößt man auf eine Reihe technischer Schwierigkeiten, die die untersuchbaren Kombinationen an Zahl einengen. Die Lösungen bleiben nicht beständig, trüben sich durch Ausfallen fester Niederschläge und müssen z. T. warm injiziert werden. Ich habe deshalb nur 2 Kombinationen dieses Dreiersystems untersucht und das Arbeiten mit einem anderen (Narzeïnhaltigen) Dreiersystem ganz aufgeben müssen. Es spielen hier zu viele physikalisch-chemische Besonderheiten und Unklarheiten mit herein.

1. System: 1,0 Morphin + 0,2 Narkotin + 0,1 Papaverin.

Die tödliche Grenzdosis bestand aus 0,26 mg Morphin + 0,05 Narkotin + 0,026 Papaverin. Der Toxizitätswert für den Teilsummanden (1,0 Morphin + 0,2 Narkotin) ist früher schon bestimmt worden, er beträgt 0,31 mg Morphin pro Gramm Maus. Unter Benutzung der oben entwickelten Formulierung ergibt sich also für das ganze System

$$26/31\ L_{(M+0{,}2\ Nark)} + 26/160\ L_P = 1{,}0.$$

Also hat das Papaverin keine Steigerung über die Toxizität des Systems Morphin + Narkotin hinaus zuwege gebracht.

2. System: 1,0 Morphin + 0,5 Narkotin + 0,1 Papaverin.

Die letale Dosis dieses Systems enthielt (in 19 Versuchen ermittelt) 0,16 mg Morphin + 0,08 mg Narkotin + 0,016 Papaverin. Der Teilsummand (1 Morphin + 0,5 Narkotin) ist das Pessimum der möglichen Kombinationen (s. o.), seine Toxizität 0,40 mg pro Gramm Maus für das ganze System ergibt sich somit

$$16/40\ L_{(M+0{,}5\ Nark)} + 16/160\ L_P = 0{,}5,$$

d. h. in diesem System ist eine recht beträchtliche Wirksamkeitszunahme von 100% erzielt worden.

Weitere Systeme habe ich nicht untersucht.

Das Opiumproblem.

Die mitgeteilten Untersuchungen sollen zugleich ein Beitrag zum Opiumproblem sein, d. h. zur Erklärung der Zusammenwirkung der zahlreichen Alkaloide zu einer einzigen Wirkung. Sie sind es in kritischer Hinsicht geworden. Es hat sich herausgestellt, daß die stärkste Wirkungspotenzierung des Morphins sich beim Narkotin zeigte, daß aber in Dreiersystemen abermalige und nicht vorauszusehende Wirksamkeitssteigerungen auftreten können. Es ist deshalb sicher, daß die Potenzierung der Morphinwirkung durch Narkotin nicht die letzte Lösung des Opiumeffektes (s. bei Straub, l. c.) bietet. Dafür spricht ja auch die Toxizitätsbestimmung von Opium und dessen galenischen usw. Präparaten, denn Straub fand die Toxizität des Opiumextraktes Merck mit 1,5% Narkotin bei 20% Morphin ebenso groß wie die des Narkophins (1 Morphin + 1 Narkotin). Nach meiner Tabelle ist durch eine so geringe Narkotinbeimengung noch keine nennenswerte Morphinpotenzierung zu erzielen, die beobachtete muß also auf Rechnung der Nebenalkaloide gesetzt werden, und kann es werden, denn wie festgestellt, kann schon in einem Dreiersystem mit Papaverin eine abermalige Potenzierung vorkommen.

Es ist praktisch ausgeschlossen, die optimale Zusammenmischung aller Opiumalkaloide rationell aufzufinden, und theoretisch unmöglich, sie etwa auf rechnerischem Wege zu er-

mitteln, da doch schon im einfachsten System Morphin + Narkotin zwei Grundvorgänge miteinander interferieren.

Die Zusammensetzung des Opiums ist eine stets inkonstante [Brühl[1]) notiert z. B. für Narkotin 0,75 bis 9 %!], die der galenischen usw. Opiumpräparate erst recht, man wird also bei Opium und Opiumpräparaten immer mit Inkonstanz der Wirkung schon allein im quantitativen Sinne zu rechnen haben. Andererseits ist aber das Optimum des Opiumeffektes nach Straubs und meinen Untersuchungen schon durch eine sehr einfache Kombination von Morphin und Narkotin zu gleichen Teilen erzielbar, so daß mir in der Tat die einfachste und zurzeit beste Lösung des Problems jenes Mischungsverhältnis der beiden Alkaloide zu sein scheint, um so mehr als es sich in der Gestalt des gemischtes Salzes von je einem Mol der beiden Alkaloide mit der im Opium vorhandenen Mekonsäure als einheitliches chemisches Molekül darstellen läßt.

Nachtrag bei der Korrektur.

Auf die inzwischen erschienene Arbeit von B. v. Issckütz: Über den Synergismus der Opiumalkaloide: Arch. f. d. ges. Physiol. **145**, 415, 1912 kann ich nicht mehr eingehen. Ich entnehme ihr indessen, daß die wichtigsten Feststellungen von Straub und mir nach dem Verfasser auch an Fröschen zu Recht bestehen.

---

[1]) Pflanzenalkaloide, 1900.

Vorliegende Arbeit wurde in den Monaten Januar und Februar 1912 im pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br. angefertigt. Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Straub, spreche ich hiermit meinen ergebensten Dank aus für die gütige Anleitung sowie für die bereitwillige Unterstützung, die er mir dabei gegeben hat.

Lebenslauf.

Ich, Heinrich Gerhard Johann Helfrich Caesar wurde am 14. April 1887 zu London geboren. Bis Ostern 1903 besuchte ich Dulwich College zu Dulwich, London, und dann das Gymnasium Leopoldinum zu Detmold, das ich Michaelis 1906 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich besuchte die Universitäten zu Marburg, München, Berlin und zuletzt Freiburg i. Br., wo ich am 20. Dezember 1911 das medizinische Staatsexamen bestand.